

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID

(11) Kokai No. 53-15374 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-91165 (22) 7.29.1976
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)
(52) JPC: 16E362
(51) Int. Cl. C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, useful as an ultraviolet absorbing agent, in high yield by the Perkin reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a specific amount of acetic acid anhydride.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde (1 mole) with acetic acid anhydride (5 - 50 moles, pref. 7 - 30 moles) at 100 - 140°C in the presence of an alkali metal acetic acid salt or potassium carbonate. The alkali metal acetic acid salt is e.g. potassium acetate and sodium acetate whose amounts are 0.25 - 5 moles and 0.5 - 10 moles on the basis of per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde, respectively. The product is obtained in 58 - 77% yield.

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID

(11) Kokai No. 53-15375 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-91165 (22) 7.29.1976
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)
(52) JPC: 16E362
(51) Int. Cl. C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, which exists on the skin surface of man, etc., by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a large amount of acetic acid anhydride in the presence of specific catalysts.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazole (1 mole) with acetic acid anhydride (1.5 - 20 moles, pref. 3 - 10 moles) in the presence of an alkali metal acetic acid salt and tert. amine (5 - 30 moles) at 90 - 145°C. The tert. amine is pyridine, α -picoline, triethylamine, etc. in an amount of from 10 to 20 moles per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde. The product is obtained in 60 - 65% yield.

(54) SYNTHESIS OF α -TOCOPHEROL

(11) Kokai No. 53-15381 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-86108 (22) 7.26.1976
(71) EISAI K.K. (72) CHIAKI SEKI(6)
(52) JPC: 16E41
(51) Int. Cl. C07D311/70

PURPOSE: To prepare α -tocopherol in high yield by the condensation of hydroquinones with phytols at a low temperature in the presence of zinc chloride and phosphate as catalysts.

CONSTITUTION: α -Tocopherol is prepared by the condensation of 2, 3, 5-trimethylhydroquinone with phytols in an inert solvent, pref. dichloromethane, in the presence of zinc chloride and phosphate, e.g. phosphoric acid and polyphosphoric acid, as catalysts.

EFFECT: The condensation proceeds quantitatively under mild conditions of 20 - 40°C without heating to refluxing.

⑩日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭53-15381

⑫Int. Cl.⁸ 識別記号 ⑬日本分類 ⑭庁内整理番号 ⑮公開 昭和53年(1978)2月13日
C 07 D 311/70 16 E 41 7169-44 発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑯α-ートコフェロールの合成法 一宮市大字丹羽字井端1226番59号
⑰特 願 昭51-88108 ⑱発 明 者 浜村吉三郎
⑲出 願 昭51(1976)7月26日 柏市酒井根332番39号
⑳発 明 者 関千秋 同 賀島静正
小牧市久保一色久保山143番地 東京都板橋区高島平3丁目10番
同 相沢清 23号406
岐阜県羽島郡川島町竹早町無番 同 野中昭磨
地 江南市後飛保字神明野8番2号
同 古賀義博 ㉑出 願 人 エーザイ株式会社
各務原市鷺沼4761番377号 東京都文京区小石川4丁目6番
同 小西優介 10号

明 細 書

1. 発明の名称

α-ートコフェロールの合成法

2. 特許請求の範囲

1. 溶媒含有と不活性溶媒の存在下に、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを融合することよりなるα-ートコフェロールの合成法において、溶媒含有として塩化亜鉛と銅粉、不活性溶媒として低級脂肪族ハロゲン化水素系溶媒を使用することよりなるα-ートコフェロールの合成法
2. 不活性溶媒が低級ハロゲン化水素系溶媒である特許請求の範囲第1項記載の合成法
3. 低級ハロゲン化水素系溶媒がジクロルメタンである特許請求の範囲第2項記載の合成法

3. 発明の詳細な説明

本発明はα-ートコフェロールの新規な合成法に関するものである。さらに詳しくは、溶媒含有と

不活性溶媒の存在下に、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを融合することよりなるα-ートコフェロールの合成法において、溶媒含有として塩化亜鉛と銅粉、不活性溶媒として低級脂肪族ハロゲン化水素系溶媒を使用することよりなるα-ートコフェロールの合成法に関するものである。

本発明の方法において使用される低級脂肪族ハロゲン化水素系溶媒としては、例えばジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド等を用いることができる。特にジクロルメタンは目的物の収率および収率に優れ、好ましい結果を与える。

本発明の方法における溶媒含有としては、塩化亜鉛と銅粉を用いるが、銅粉としては銅屑、ポリリン銅屑を用いることができ、塩化亜鉛の当量比に対する割合は、塩化亜鉛1モルに対し銅屑0.01〜0.5モルが好ましい。

本発明において使用されるフィトールとしては、フィトール、イソフィトールおよびそれらの

脂肪酸化合物を作ることができる。

本発明においては、反応は強温で進行し、加熱設備等の操作は不要である。また反応に際して、反応系に酸素、プロピオンや酢の有機物および亜鉛粉末を添加して、反応の円滑化および目的物の収率、純度の向上を図ることができる。

従来、オートコフェロールの製造法として、2,3,5-トリメチルヘイドロキノンとフィトールおよび/またはインフィトールを縮合せしめるに際し、塩化亜鉛を縮合剤として使用し、リタロイン、テトラリン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの脂肪族炭化水素系溶媒中で加熱処理する方法が知られている。しかし、これら従来方法では高純度における加熱処理と云う苛酷な反応条件が必須であるために、例えばフィタジエンおよびその重合体、樹脂とフィトール等の反応物等の各種の好ましくない副生成物が生成し、これらは蒸留による精製操作では除去困難であり、そのために高収率で高純度のオートコフェロールを得ることができない。従って、これらの欠点を除去するために、本

発明を比較的低温で行うことが考えられるが、低温では反応の進行性が低く、オートコフェロールの収率は著しく低下する。

本発明者は従来のオートコフェロール製造法の上記した欠点を除去して、高純度のオートコフェロールを高収率で得るための研究を行い、分岐構造の側鎖を好ましくない不純物が生成しない組合方法の探求のため、種々の組合方法を検討した結果、高純度のオートコフェロールを高収率で得る本発明の方法を見出した。

本発明の方法の利点は、縮合反応を行うに際して、高純度における加熱処理を行う必要もなく、20〜40℃の穏和な温度条件下で反応がほぼ定量的に進行する。

その結果、従来法のような苛酷な反応条件下で副生成物の生成も僅少であり、しかも収率95%以上と云う高収率で高純度のオートコフェロールを得ることができた。この高純度のオートコフェロールを蒸留に従って分子蒸留した場合は、純度98%以上（ナショナルホームエナリー（National

Formulary）製14巻第756〜762頁記載のガスクロマト法によるビタミンE分析法に従って検定した。）の超純オートコフェロールを90%以上の収率で得られると云う好結果が得られた。また従来法と比較して副生成物の生成が少いこと、また、ガスクロマトグラフ上あるいは薄層クロマトグラフ上でも検出された。

以上より本発明は、従来法に比してより高純度のオートコフェロールを、より高収率で提供することをその目的とするものである。

次に本発明により本発明を説明する。なお、目的物オートコフェロールの純度は前記したナショナルホームエナリー 編：4巻記載のガスクロマト法に従って測定した。

実施例-1

2,3,5-トリメチルヘイドロキノン125g、塩化亜鉛112g、亜鉛末5g、ジクロルメタン350gおよび銅粉30gを混合攪拌下、25〜30℃でインフィトール245g（純度98.1%）

を3時間撹拌して満下、さらに同温度で1時間撹拌を行った。反応終了後水500mlを加え、塩化亜鉛を除去、溶媒でジクロルメタンを除去し、得られた油状物（超純オートコフェロール）をトルエン300ml、メチルエチルケトン100mlで溶解し、水洗、アルカリ洗、水洗後アセチル化を行い、水洗、蒸留し、淡黄色油状のオートコフェリールアセテート382.1gを得た。純度96.0%、収率95.7

本品を分子蒸留に付し、無色油状物質（超純オートコフェリールアセテート）357.9g（純度98.7%）を得た。

実施例-2

2,3,5-トリメチルヘイドロキノン125g、塩化亜鉛112g、亜鉛末5g、ジクロルメタン450ml、ポリ銅粉（P.P.A.）10g、銅粉20gおよびインフィトール245g（純度98.1%）を実施例-1に従って反応処理し、無色油状物の超純オートコフェロール348.8gを得た。純度

95.3%, 収率95.2%

本品を分子蒸留に附し、淡黄色油状物質の粗ロートコフェロール33.14g(純度98.1%)を得た。

例-3

2,3,5-トリメチルヒドロキノン12.5g, 硝酸塩11.2g, 亜鉛末5g, ジクロルメタン300ml, 酢酸30g, 酢酸15gおよびインフトール24.5g(純度98.1%)を装置例-1に従って反応処理し、淡黄色油状物の粗ロートコフェロールアセテート38.27gを得た。純度98.7%, 収率98.6%

次に装置例を配し、本純物と比較する。

装置例-1

2,3,5-トリメチルヒドロキノン12.5g, 硝酸塩11.2g, 亜鉛末5g, ジクロルメタン300ml, 酢酸30gを混合攪拌下, 25~30℃でインフトール24.5g(純度98.1%)を

特開 昭53-15381(J)

3時間を通して攪下, さらに同速度で1時間攪拌を行った。反応終了後, 水50mlを加え, 塩化亜鉛を析き, 常圧でジクロルメタンを留去し, 得られた油状物質をトルエン300ml, メチルエチルケトン100mlに溶解し, 水, 2%水酸化ナトリウム水溶液, 飽和食塩水にて順次洗滌し, 芒硝で乾燥したのち, 母液を減圧留去し, 赤褐色油状物質の粗ロートコフェロール32.53gを得た。収率78.5%, 純度82.1%

これを, 分子蒸留に附して, 淡赤褐色油状物質の粗ロートコフェロール26.93g(純度94.2%)を得た。

特許出願人

エーサイ株式会社